

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ КРАСАВКИ, ПОЛУЧЕННОЙ НОВЫМ СПОСОБОМ

Витебский государственный  
медицинский университет

*В статье представлены результаты изучения биологической активности настойки, полученной способом последовательного экстрагирования сырья спиртом и водой. По антихолинергической активности серии настойки красавки, полученные новым способом и по традиционной технологии, практически не различаются.*

На кафедре фармацевтической технологии Витебского медицинского университета разработан новый, более экономичный способ производства настойки красавки, заключающийся в последовательном экстрагировании сырья спиртовой смесью и водой с последующим объединением спиртовых и водных извлечений для получения готовой настойки с конечной концентрацией спирта 35-40 %. Преимуществом данного способа является объединение процессов экстрагирования и рекуперации поглощенного сырьем этилового спирта и уменьшение расходных норм экстрагента.

Изменение технологии производства настойки может привести к изменению ее биологической активности, так как известно, что фармакологический эффект настоек, как и других галеновых препаратов, обусловлен всем комплексом находящихся в них биологически активных веществ.

Цель исследования – изучение антихолинергической активности настоек красавки, полученных новым способом, в сравнении с настойками, полученными по традиционной технологии.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалом для исследования служили серии настойки красавки (Экос-1, Экос-2, Экос-3), полученные новым спосо-

бом. В качестве контрольного вещества – 40 % этиловый спирт, раствор атропина сульфата и серии настойки красавки (Бор-1, Бор-2, Бор-3), полученные по традиционной технологии из аналогичных партий сырья.

Содержание действующих веществ в настойках определяли экстракционно-фотометрическим методом, основанным на взаимодействии суммы тропановых алкалоидов с бромтимоловым синим [4, 5], содержание спирта – дистилляционным методом [3]. Результаты анализов исследуемых серий настойки красавки приведены в табл. 1.

При изучении фармакологической активности веществ широко применяются эксперименты *in vitro* на изолированных препаратах гладких мышц, так как специфическая потребность в кислороде и субстратах у них не очень велика [1, 6, 9].

Биологическую активность настойки красавки определяли *in vitro* на препаратах изолированной подвздошной кишки морской свинки на фоне действия ацетилхолина в изометрических условиях, т.е. при неизменной длине сегмента кишки.

Выбор данной методики основан на антагонистической способности тропановых алкалоидов вызывать расслабление гладких мышц путем блокады специфических рецепторов, при взаимодействии с которыми ранее ацетилхолин вызывал сокращения.

Животных за сутки до опыта лишали пищи (но не воды), чтобы вероятность спонтанной двигательной активности кишечника после препарирования была сведена к минимуму. Использовали уретановый наркоз, вскрывали брюшную полость и на расстоянии 10-15 см от слепой кишки препарировали отрезок подвздошной кишки длиной около 30 см. Тщательно промывали его физиологическим раствором с помощью шприца с канюлей до полного удаления содержимого кишечника.

В эксперименте использовали установку для исследования мышечных сокращений, включающую три составных части: биологическую систему, систему

передачи и систему регистрации [1]. Схема установки приведена на рис. 1.

Биологическая система, позволяющая добиться *in vitro* оптимальных стандартных условий для изолированного сегмента кишки, состояла из внутреннего резервуара объемом 27 мл с физиологическим раствором и внешней ванночки с термостатическим контролируемым обогревом для поддержания постоянной температуры во внутреннем резервуаре 37 °С. Изображение биологической системы приведено на рис. 2.

Сегмент подвздошной кишки длиной 1,5 см с помощью лигатуры закрепляли за диагонально противоположные углы разрезов и помещали в резервуар с физиологическим раствором, следя, чтобы весь препарат был погружен в раствор. В качестве физиологического раствора использовали раствор Кребса-Хензилайта (рН 7,3–7,4), который постоянно аэрировали карбогеном (смесью из 95 % кислорода и 5 % оксида углерода). Промывание сегмента кишки осуществляли при помощи водослива, т. е. постепенного замещения физиологического раствора через слив, расположенный у верхнего края ванночки. Для однократного отмывания использовали объем раствора, равный трехкратному объему внутреннего резервуара (около 90 мл).

Связь между сегментом кишки и датчиком осуществляли при помощи лигатуры длиной 10–15 см. Следили за тем, чтобы лигатура была достаточно натянута и располагалась вертикально. Сокращения регистрировали с помощью электронного датчика (механотрона 6 МХ 1 С), усилителя и записывающего устройства (КСП 4–УХЛ 4.2). Перед началом и в конце эксперимента проводили калибровку, подвешивая грузы от 1,0 до 5,0 г к месту прикрепления сегмента кишки.

К сегменту подвздошной кишки прикладывали исходную нагрузку путем его растяжения в полтора раза (1,4–2,0 г). Оставляли вырабатываться в течение около 1 часа, промывая каждые 15 минут физиологическим раствором.

Испытуемые вещества добавляли во внутренний резервуар автоматически в

объемном соотношении 1:100 к его содержанию.

Постоянные по величине сокращения вызывали путем воздействия на сегмент кишки субмаксимальной дозы ацетилхолина и последующего отмывания. Величину сокращений оценивали по амплитуде в миллиньютонх (1 Н=102 г), учитывая уровень плато.

Субмаксимальную дозу ацетилхолина определяли в предварительных опытах. Использовали возрастающие в десять раз дозы от  $5,5 \cdot 10^{-10}$  г/мл до  $5,5 \cdot 10^{-7}$  г/мл. Субмаксимальная доза ацетилхолина составила  $5,5 \cdot 10^{-8}$  г/мл (конечная концентрация в резервуаре).

Добившись постоянной амплитуды сокращения сегмента кишки, проводили контрольный опыт, оценивая расслабляющее действие атропина сульфата. Эффективную дозу атропина определяли в предварительных опытах, используя возрастающие в десять раз дозы атропина от  $3 \cdot 10^{-11}$  г/мл до  $1,5 \cdot 10^{-9}$  г/мл. Оценивали амплитуду сокращения сегмента кишки через каждые 6 секунд после воздействия атропина. При действии атропина в концентрации  $3 \cdot 10^{-9}$  г/мл наблюдали расслабление сегмента кишки на 50 % через 6 секунд и на 80 % через 12 секунд.

Разведения испытуемых настоек красавки готовили до получения концентрации тропановых алкалоидов, равной установленной эффективной дозе атропина:  $3 \cdot 10^{-9}$  г/мл.

Оценивали также влияние 40 % этилового спирта на сокращающийся сегмент кишки. Наблюдали снижение амплитуды в момент введения на 15–20 %.

На фоне постоянной амплитуды сокращения сегмента кишки под действием субмаксимальной дозы ацетилхолина добавляли разведения испытуемых настоек. Показателем активности препаратов являлось выраженное в процентах уменьшение исходного сокращения, измеренное через 6 секунд и 12 секунд после введения исследуемого препарата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты представлены в табл. 2.

По угнетающему влиянию на сокращающийся сегмент кишки, серии настоек, полученные новым способом, достоверно не отличались от настоек, полученных по традиционной технологии. Графически полученные результаты представлены на рис. 3.

## ВЫВОДЫ

1. Серии настоек красавки, полученные способом последовательного экстрагирования сырья спиртом и водой, обладают антихолинергической активностью.

2. По угнетающему действию на сокращающийся под влиянием ацетилхолина сегмент подвздошной кишки морской свинки серии настойки красавки, полученные новым способом и по традиционной технологии, практически не различаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 208 с.
2. Большая медицинская энциклопедия; Гл. ред. Б.В. Петровский. – М.: Сов. энциклопедия, 1977. – Т. 5. – С. 414.
3. Государственная Фармакопея СССР XI издания: В 2 т. / МЗ СССР. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1: Общие методы анализа. – 334 с.
4. Костенникова З.П. Экстракционно-фотометрическое определение алкалоидов красавки в сложных лекарственных смесях // Фармация. – 1985. – Т. 34, № 6. – С. 40-43.
5. Костенникова З.П., Чичкова И.В. Оптимизация условий экстракционно-фотометрического определения алкалоидов группы тропана // Фармация. – 1989. – Т. 38, № 5. – С. 35-39.
6. Лабори А. Регуляция обменных процессов. – М.: Медицина, 1970. – 382 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. – 14-е изд., пере-

раб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая Волна: Издатель С.Б. Дивов, 2001. – С. 207.

8. Регламент производства настойки красавки 1:10 на 40 % спирте // Сборник производственных регламентов на галеновые препараты / Под ред. О.И. Беловой, Ю.Г. Тракман. – М.: Всесоюзное конъюнктурно-информационное бюро, 1970. – Вып. 1. – С. 36-40.
9. Vogler K.D. About the different effects between fresh plant extracts from the leaves of *Atropa belladonna* L. and their pure alkaloid hyoscyamine // *Pharmazeutische-Zeitung*. – 1979. – № 124 (6). – P. 2516-2524.

## SUMMARY

### G.A. CHUTKINA ON THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF BELLADONNA TINCTURES OBTAINED WITH NEW TECHNIQUE

The findings of the study of biological activity of Belladonna tinctures obtained with new technique are presented in the article. The trial series of Belladonna tinctures obtained with new technique and the ones obtained with traditional technique don't differ in their anticholinergic activity.

Таблица 1

Содержание суммы алкалоидов и спирта в настойках красавки, полученных различными способами (n = 5)

	Серии настоек					
	Экос-1	Экос-2	Экос-3	Бор-1	Бор-2	Бор-3
Содержание алкалоидов, %	0,0279 ± 4,8 · 10 <sup>-4</sup>	0,0277 ± 4,7 · 10 <sup>-4</sup>	0,0290 ± 3,9 · 10 <sup>-4</sup>	0,0279 ± 9,2 · 10 <sup>-4</sup>	0,0287 ± 6,9 · 10 <sup>-4</sup>	0,0291 ± 7,5 · 10 <sup>-4</sup>
Содержание спирта, %	38,16 ± 0,22	38,07 ± 0,19	37,23 ± 0,43	37,57 ± 0,71	36,15 ± 0,59	37,53 ± 0,57

Биологическая система

Измерительная система

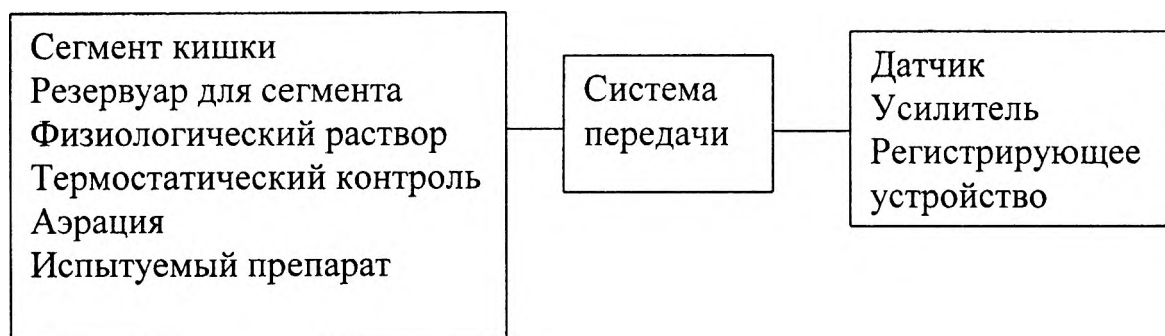


Рис. 1. Схема установки для опытов на препаратах изолированных органов.

Рис. 2. Биологическая система для исследования мышечных сокращений.

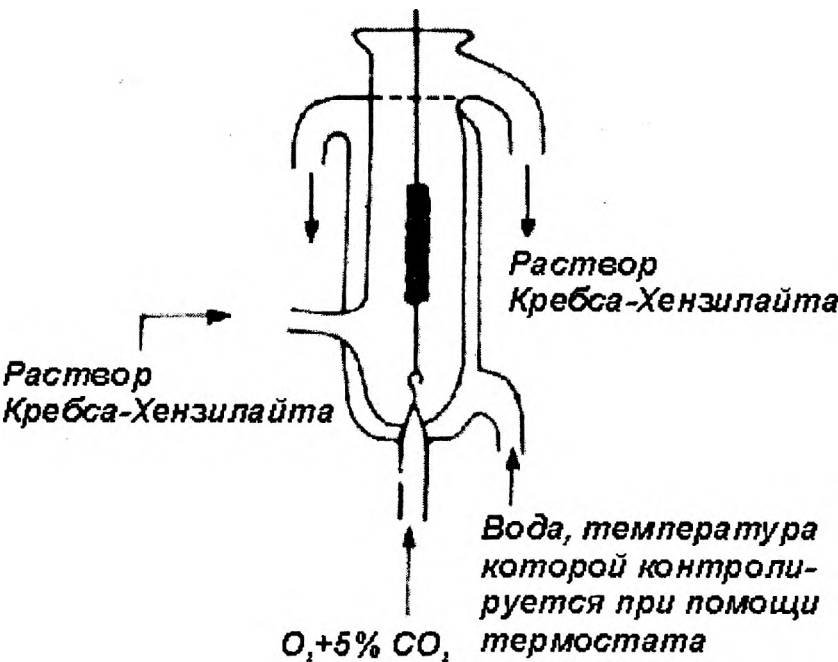


Таблица 2

Угнетающее действие разведений настоек красавки на сокращающийся под действием субмаксимальной дозы ацетилхолина изолированный сегмент подвздошной кишки морской свинки (n=6)

Показатели		Серии настоек						
		Контроль (атропин)	Экос-1	Бор-1	Экос-2	Бор-2	Экос-3	Бор-3
Амплитуда сокращения, вызванная Ах (5,5·10 <sup>-8</sup> г/мл), мН	через 6 секунд	7,31±1,12	9,07±1,40	9,06±2,68	8,61±1,78	8,60±1,49	8,43±1,71	8,38±1,78
	через 12 секунд	4,20±1,82	3,54±2,29	3,73±2,58	1,71±0,93	1,91±1,12	1,40±0,84	2,45±1,86
Амплитуда сокращения после воздействия препарата, мН	через 6 секунд	1,68±0,93	1,47±1,94	1,26±0,98	0,48±0,59	0,37±0,64	0,33±0,49	0,81±0,70
	через 12 секунд	41,38±28,9	61,45±24,6	59,75±25,4	80,13±9,2	76,69±16,1	82,75±12,0	69,99±25,0
Уменьшение амплитуды, %	через 6 секунд	76,59±14,3	84,09±21,3	86,38±11,9	94,40±7,13	95,18±8,69	95,96±6,10	90,19±8,6
	через 12 секунд							

Рис.3. Влияние различных серий настойки красавки на амплитуду сокращения изолированного сегмента подвздошной кишки морской свинки.

